

犬血液灌流乳頭筋標本によるouabainの心室自動性に対する作用

著者	木村 智彦
号	1008
発行年	1977
その他のタイトル	ouabainの治療作用および中毒作用の薬理学的研究
URL	http://hdl.handle.net/10097/19297

氏 名 (本籍) き むら とも ひこ
木 村 智 彦

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 0 0 8 号

学位授与年月日 昭 和 5 2 年 9 月 1 4 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭和 4 2 年 3 月
東北大学医学部薬学科卒業

学 位 論 文 題 目 Effects of therapeutic and toxic doses
of ouabain on automaticity in the blood-
perfused canine papillary muscle prepa-
ration.

(犬血液灌流乳頭筋標本によるouabain の
心室自動性に対する作用)

Study of the therapeutic and toxic effects
of ouabain by simultaneous observations
on the excised and blood-perfused sinoa-
trial node and papillary muscle prepara-
tions and the in situ heart of dogs.

(ouabain の治療作用および中毒作用の薬
理学的研究)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 平 則 夫 教授 遠 藤 實

教授 鈴 木 泰 三

論文内容要旨

緒 言

強心配糖体はうっ血性心不全の治療薬として臨床的に古くから用いられ、的確な治療効果を示すことは周知の事実である。しかし、治療中に中毒作用として心室性不整脈を惹起することも少なくない。うっ血性心不全の治療上その効果を反映する薬理作用は心収縮力の増強作用であり、心室性不整脈発現の主因は心室自動性の亢進によることが知られている。また心室性不整脈の成因における内因性 catecholamine の関与については種々の報告がなされているが、未だ定説を見ない。そこで(1) ouabain の心室自動性に対する作用および生ずる自動性の変化と収縮力増強作用との関係、(2)心室性不整脈の成因における内因性 catecholamine の関与、の2点に焦点を絞り、これ等についてイヌ血液灌流乳頭筋標本および洞房結節標本を用いて薬理学的分析を試みた。

方 法

両性雑種成犬の心臓を摘出し、乳頭筋標本および洞房結節標本を作製した。Heparin を投与した供血犬の頸動脈から灌流ポンプを用いて血液を導き 100 mm Hg の定圧で標本を灌流した。

1. 乳頭筋標本に灌流血液中の ouabain 濃度が 0.03 , 0.1 , $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ になる様に ouabain を持続注入し、自動性および収縮力に対する作用を検討した。自動性および収縮力の観察は交互に行った。供血犬として pentobarbital 麻酔犬を用いた。2. 乳頭筋標本および洞房結節標本を1匹の供血犬で交叉環流し、(1)洞房結節標本の洞調律、(2)乳頭筋標本の自動性および収縮力、(3)供血犬の心拍数、血圧および心電図を同時に記録した。Ouabain を $1 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の用量で供血犬に持続的に投与し、上記パラメーターに対する作用を観察した。供血犬として morphine・urethane 麻酔犬、副腎摘出犬 (morphine・urethane 麻酔)、pentobarbital 麻酔犬、脊髄犬および脊髄破壊犬を用いた。

結果および考察

1. 乳頭筋標本は自動性収縮を有し、それは長時間にわたって持続する。40例における自動性の頻度は $40 \pm 2 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ であった。この自動性の起源は Purkinje 線維の歩調取り活動によるものと考えられる。Ouabain の持続注入で生じた自動性の変化から、各実験例を3つの型に分類することができた。(1)自動性が徐々に減少し、遂には停止するに至ったもの、(2)初期に減少し、後に不整脈性に亢進したもの、(3)初期の減少を伴わずに不整脈性に亢進したものである。

それ等の出現頻度は35例中それぞれ6例, 17例, 12例であった。大部分の例に認められた自動性の不整脈性の亢進は異所性の興奮生成によるものであろう。そしてそれは生体位標本における心室性頻脈と同質のものと考えられる。また自動性の亢進出現前に認められた自動性の減少は規則的なリズムのものも多く, これはPurkinje線維の歩調取り活動に対する抑制作用に基づくものであろう。Ouabainで惹起されたこれ等の自動性の変化は副交感神経遮断薬のatropineおよび交感神経 β 遮断薬のpropranololで何ら影響を受けなかった。従ってこれ等の変化には自律神経系の関与はなく, ouabainのPurkinje線維に対する直接作用であると言える。

Ouabainによる収縮力増強作用は26例中18例に認められた。本標本では自動性と収縮力とを対比して観察することが可能であるが, その18例中11例に収縮力の増強作用と自動性の減少作用が同時に出現することを確認した。2. 供血犬としてmorphine・urethane 麻酔犬を用いた実験では, ouabainの約30%致死量で供血犬に徐脈とわずかな血圧の上昇が発現し, 約60%致死量では心室性頻脈が出現した。洞房結節標本の洞調律は供血犬の約30%致死量ではほとんど上昇しなかったが, その後供血犬に致死量が投与されるまで徐々に上昇した。乳頭筋標本の自動性は供血犬に徐脈が出現する時期にはほとんど変化しなかったが, 供血犬の心室性頻脈の出現とほぼ同時に不整脈性に亢進し, それは致死量が供血犬に投与されるまで持続した。収縮力は約20%致死量の頃から自動性が不整脈性に亢進するまで徐々に増大した。これとよく似た結果が脊髄犬を供血犬として用いた実験でも得られた。すなわち, 供血犬の心室性頻脈の出現と非常に近い時期に洞房結節標本の洞調律の上昇および乳頭筋標本の自動性の不整脈性の亢進を認めた。一方, 供血犬として副腎摘出犬, 脊髄破壊犬を用いた実験では, 供血犬に致死量が投与されるまで洞調律の上昇および自動性の不整脈性の亢進は出現しなかった。自動性は徐々に減少し, 収縮力は徐々に増大した。これ等の結果からouabainの作用を考察すると以下の様に要約される。Ouabainは脊髄中の交感神経第1次ニューロンの興奮を引き起こし, 副腎髄質からcatecholamineを遊離する。従って血中catecholamineは増加し, 供血犬の動脈血で灌流されている洞房結節標本の洞調律は上昇し, ouabainの心室自動性亢進作用は助長される。この時, 供血犬においては血中catecholamineの増加と共に心臓交感神経の興奮が心室性不整脈の出現を助長していると考えられる。

結 語

本実験で得た成績を総合しouabainの心機能に対する作用を総括すると, ouabainは治療用量では心収縮力の増強と心室自動性の減少を生ぜしめ, 中毒用量では交感神経の中枢性興奮を引き起こし, 遊離されたcatecholamineが心室性不整脈の発現の誘因になると結論できる。

審 査 結 果 の 要 旨

うつ血性心不全の治療に用いられる強心配糖体は卓越した治療効果を示す反面、治療中に中毒作用として心室性不整脈を惹き起こす。本論文は、イヌの血液灌流乳頭筋標本を用いて、心室自動性に対する作用と心筋収縮力増強作用との関係を検討し、ついで、イヌの乳頭筋標本と洞房結節標本を供血犬の血液で同時に循環灌流する方法を用い、心室性不整脈の発生における内因性 catecholamines の関与を検討した。

乳頭筋標本を養う動脈内に ouabain を持続注入すると大部分の標本で自動性は不整脈性に増加した。しかし、その中の半数以上で自動性は亢進に先立ち一過性に減少した。自動性の減少と心筋収縮力増強作用は同時期に起こった。

乳頭筋標本と洞房結節標本とを1頭の供血犬の血液で同時に循環灌流し、ouabain を毎分 $1\mu\text{g}/\text{Kg}$ の割合で供血犬に持続投与すると供血犬の処理の如何によって標本の自動性に次のような変化が現われた。1. 供血犬が morphine-urethane 麻酔か、脊髓犬の場合には、供血犬に心室性頻脈が現われるのとほぼ時を同じくして、乳頭筋標本の自動性は不整脈性に増加し、洞房結節標本の洞調律は上昇した。2. 供血犬が morphine-urethane 麻酔副腎摘出犬か、脊髓破壊犬の場合には、ouabain の致死量が供血犬に投与されるまでに立っても、乳頭筋標本の自動性の不整脈性増加も、洞房結節標本の洞調律の増加も起こらなかった。以上から ouabain は脊髓中の交感神経第一次ニューロンを興奮させることによって副腎髄質からの catecholamines の遊離を起こし、乳頭筋の ouabain による自動性の不整脈性増加の助長及び洞房結節標本の洞調律の上昇を来たと考えた。

以上を総合して、ouabain は治療量では心筋収縮力の増強と自動性の減少を、中毒量では交感神経の興奮を介して心室性不整脈の発現を助長すると結論した。

強心配糖体の変時作用、変力作用を分析した研究は数多くあるが、本論文の前半は、生体内心臓と生理的塩類溶液に浸した摘出 Purkinje 線維の間隙を埋める血液灌流乳頭筋標本を用いて、ouabain はその治療量で自動性 (Purkinje 線維由来) を低下させることを証明した点、その機序は依然不明としても新知見である。摘出 Purkinje 線維を用いた電気生理学的実験ではまだ認められていない。後半は、心室自動性の不整脈性亢進には血中 catecholamines が重要な関与をしているとしているが、catecholamines の遊離をもたらした ouabain の作用部位が脊髓の交感神経第一次ニューロンであることを示唆した点新しい考え方である。

よって本論文は学位に値する。